

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願(51) 国際特許分類7
A61K 9/70, 47/12, 47/06

A1

(11) 国際公開番号

WO00/61120

(43) 国際公開日

2000年10月19日(19.10.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP00/02266

(22) 国際出願日

2000年4月7日(07.04.00)

(30) 優先権データ

特願平11/104828

1999年4月13日(13.04.99)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

久光製薬株式会社

(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)(JP/JP)

〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)

栗田尚数(KURITA, Hisakazu)(JP/JP)

立石哲郎(TATEISHI, Tetsuro)(JP/JP)

鈴木達明(SUZUKI, Tatsuaki)(JP/JP)

肥後成人(HIGO, Naruhito)(JP/JP)

〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)

(74) 代理人

佐伯憲生(SAEKI, Norio)

〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号

高愛ビル 9階 Tokyo, (JP)

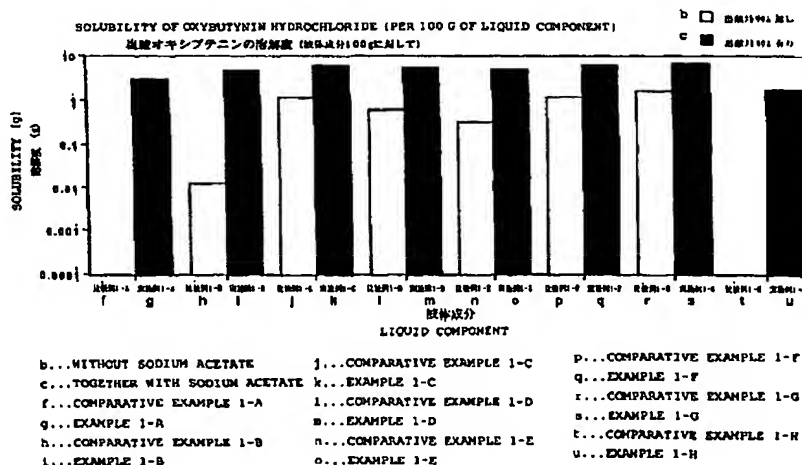
(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, SG, US, VN, 欧州特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE)

添付公開書類

国際調査報告書

(54)Title: PREPARATIONS FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION

(54)発明の名称 経皮吸収型製剤



(57) Abstract

Preparations for percutaneous absorption comprising a basic drug or its salt dissolved in a liquid component and having an enhanced percutaneous absorbability and a safety to the skin, i.e., the administration site. The preparations for percutaneous absorption, preferably patches, contain a basic drug or its salt, an organic acid or its salt and a liquid component having a solubility parameter of from 7 to 13 (cal/cm³)^{1/2} and have a very excellent skin permeability of the drug.

(57)要約

本発明は、塩基性薬物またはその塩を液体成分に溶解させ、薬物の経皮吸収性を高め、且つ、投与部位である皮膚に対して安全な経皮吸収型製剤を提供するものである。

本発明は、塩基性薬物またはその塩、有機酸またはその塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有し、薬物の皮膚透過性が非常に優れた経皮吸収型製剤、好ましくは貼付剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

経皮吸収型製剤

技術分野

本発明は塩基性薬物またはその塩、有機酸またはその塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有し、薬物の皮膚透過性が非常に優れた経皮吸収製剤に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の血中濃度が認められる等の欠点があった。また経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。また近年の高齢化社会においては、嚥下力の低下した患者が増え、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。

従って、このような経口投与の欠点を解消し、安全且つ持続的に患者のより服用し易いことを目的に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、かかる経皮吸収製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合が多く、多くの薬物はその低い経皮吸収性から経皮吸収製剤の開発が困難であり、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、いわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合することが一般的に試みられている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤としてジメチルアセトアミド

とエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等（米国特許第3,472,931号公報）や、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例（米国特許第4,017,641号公報）、また低級アルコールと炭素数7～20のアルコール、炭素数5～30の脂肪族炭化水素、炭素数19～26の脂肪族カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10～24のモノまたはジエーテル、炭素数11～15のケトンと水の組み合わせた例（特開昭61-249934号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤および吸収促進組成物は皮膚に対する安全性においていまだ十分であるとは言い難い。また、塩基性薬物の塩の形態で含有した経皮吸収型製剤では殆どその効果は期待できない。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特公昭63-45368号公報）、また、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特公平7-47535号公報）、また、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有機酸、可塑剤、粘着付与樹脂、及び水を組み合わせたパップ型製剤の例（特公平3-31685号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、上記公報での、これら有機酸の使用目的は安定性の改善、溶解性の改善及びpH調整剤であり、また、これらの薬物は酸性もしくは中性であるため、本発明の有機酸の使用目的とするイオン対の形成を介して、生理活性物質の皮膚透過性を向上させる製剤ではない。

さらに、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤にクエン酸と塩酸イソブレテレノールを組み合わせたテープ製剤の例（特開昭63-79820号公報）、また、アクリル系粘着剤に有機酸とビンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例（特開平5-25039号公報）等が報告されているが、剥離時の刺激性の問題や、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

また、経皮投与製剤として、薬物と有機酸を組み合わせた手法も報告されている。例えば、非ステロイド系の消炎鎮痛剤の塩に有機酸およびグリコールを含有

したもの（特開昭 62-181226 号公報）または、アルカリ金属の塩形態を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤および遊離状態の非ステロイド消炎鎮痛剤よりも強酸性の有機酸を含有する貼付剤（特公平 7-47535 号公報）があるが、これらの発明は酸性薬物に関するもので、塩基性薬物に関するものではない。また、塩基性薬物またはその塩、炭素原子数 2～5 のアルコール炭素原子数 2～5 の有機酸および炭素原子数 16～20 のカルボン酸エステルの組み合わせの例があるものの、有機酸塩の使用に関しては記載されていない。また、WO 96/16642 には塩型の塩基性薬物に有機酸塩を含有させた貼付製剤の技術が開示されているが、含有する有機酸塩が特に溶解度パラメーター $-7 \sim -13$ (cal / cm^3)^{1/2} の範囲である液体成分への塩基性薬物塩の溶解性を増大させることについては示されていなかった。すなわち、これまでの発明においては、塩基性薬物を塩の形態で、とくに液体成分を含む経皮吸収型製剤に溶解させ、期待する薬物の経皮吸収を得る経皮吸収型製剤については何ら解決されることのない課題であった。

発明の開示

本発明は上述した従来技術の課題を解決するためになされたものであって塩基性薬物またはその塩を液体成分に溶解させ、薬物の経皮吸収性を高め、且つ、投与部位である皮膚に対して安全な経皮吸収型製剤を提供することを目的としている。

図面の簡単な説明

第 1 図は、塩基性薬物塩として、塩酸オキシブチニンを用いた場合の各種液体成分に対する溶解度を示したものである。図中の白抜きの棒グラフは有機酸塩を添加しない場合であり、黒塗りの棒グラフは本発明の有機酸塩を添加した場合を示す。

第 2 図は、塩基性薬物塩として、クエン酸フェンタニルを用いた場合の各種液体成分に対する溶解度を示したものである。図中の白抜きの棒グラフは有機酸塩を添加しない場合であり、黒塗りの棒グラフは本発明の有機酸塩を添加した場合を示す。

第3図は、塩基性薬物塩として、フマル酸ケトチフェンを用いた場合の各種液体成分に対する溶解度を示したものである。図中の白抜きの棒グラフは有機酸塩を添加しない場合であり、黒塗りの棒グラフは本発明の有機酸塩を添加した場合を示す。

第4図は、塩基性薬物塩として、塩酸チザニジンを用いた場合の各種液体成分に対する溶解度を示したものである。図中の白抜きの棒グラフは有機酸塩を添加しない場合であり、黒塗りの棒グラフは本発明の有機酸塩を添加した場合を示す。

第5図は、塩基性薬物塩として、塩酸ニカルジピンを用いた場合の各種液体成分に対する溶解度を示したものである。図中の白抜きの棒グラフは有機酸塩を添加しない場合であり、黒塗りの棒グラフは本発明の有機酸塩を添加した場合を示す。ただし、溶解度パラメーターの値が $1.3 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ 以上の液体成分の場合は、比較例（比較例5-D、比較例5-F）として示した。

第6図は、塩基性薬物塩として、塩酸チザニジンを用いた場合の各種有機酸塩を使用した貼付剤の皮膚透過性を示したグラフである。図中の黒丸印は有機酸塩として酢酸ナトリウムを使用した場合（実施例6-A）を示し、黒四角印は有機酸塩としてプロピオン酸ナトリウムを使用した場合（実施例6-B）を示し、黒三角印は有機酸塩としてカプリル酸ナトリウムを使用した場合（実施例6-C）を示し、黒菱形印は有機酸塩として安息香酸ナトリウムを使用した場合（実施例6-D）を示し、白丸印は有機酸塩を使用しない場合を比較例（比較例6）として示したものである。

第7図は、塩基性薬物塩として、クエン酸フェンタニルを用いた場合の酢酸ナトリウムを使用した貼付剤および塩基性薬物（フリー体）として、フェンタニルを用いた場合の酢酸を使用した貼付剤の皮膚透過性を示したグラフである。図中の黒丸印はクエン酸フェンタニルを用いた場合の酢酸ナトリウムを使用した場合（実施例7-A）を示し、白丸印は酢酸ナトリウムを使用しない場合を比較例（比較例7-A）として示した。また、図中の黒四角印はフェンタニルを用いた場合の酢酸を使用した場合（実施例7-B）を示し、白四角印は酢酸を使用しない場合を比較例（比較例7-B）として示したものである。

第8図は、塩基性薬物塩として、塩酸オキシブチニンを用いた場合の酢酸ナト

リウムを使用した貼付剤および塩基性薬物（フリー体）として、オキシブチニンを用いた場合の酢酸を使用した貼付剤の皮膚透過性を示したグラフである。図中の黒丸印は塩酸オキシブチニンを用いた場合の酢酸ナトリウムを使用した場合（実施例 8-A）を示し、白丸印は酢酸ナトリウムを使用しない場合を比較例（比較例 8-A）として示した。また、図中の黒四角印はオキシブチニンを用いた場合の酢酸を使用した場合（実施例 8-B）を示し、白四角印は酢酸を使用しない場合を比較例（比較例 8-B）として示したものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、かかる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、塩基性薬物を塩型で含有する貼付製剤に、特定量の有機酸塩を含有させると、イオン対の形成を介して基剤成分である液体成分への薬物の溶解性を向上させ、更に、皮膚への分配率を高めることにより、薬物の皮膚透過性を有意に向上させ、且つ投与部位である皮膚に対して安全であることを見だし、従来課題を解決するに至った。また、塩基性薬物（フリー体）においても塩基性薬物を含有する貼付製剤に、特定量の有機酸（フリー体）を含有させると、イオン対の形成を介して薬物の皮膚透過性を向上させることを見出した。特に有機酸塩としては酢酸ナトリウム、有機酸としては酢酸の効果が高く、更に鋭意研究を進めた結果、液体成分としてはその溶解度パラメーターが $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲内において、薬物の溶解性が増大し、更に薬物の経皮吸収性が向上することが見出された。

即ち、本発明は塩基性薬物またはその塩、有機酸またはその塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有してなる経皮吸収型製剤を提供するものであり、より詳細には、塩基性薬物塩、有機酸塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を組み合わせることにより、または、塩基性薬物（フリー体）、有機酸（フリー体）および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有してなる経皮吸収型製剤を提供するものである。

本発明の経皮吸収型製剤としては貼付剤が好ましく、より好ましくは実質的に水を含有しない非水系の貼付剤が挙げられる。

本発明の経皮吸収型製剤の組成および形態に関して説明する。

本発明の経皮吸収型製剤において使用される薬物塩としては、有機酸塩又は無機酸塩により溶解度パラメーターが $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分への溶解性が増大される塩基性薬物塩であれば特にその種類に限定はないが例えば、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エベリゾン、メシル酸ブリジノール等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等）、抗パーキンソン剤（メシル酸ベルゴリド、メシル酸プロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等）、抗ヒスタミン剤（フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等）、気管支拡張剤（塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等）、強心剤（塩酸イソプレナリン、塩酸ドバミン等）、冠血管拡張剤（塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラバミル等）、末梢血管拡張剤（クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等）、循環器官用剤（塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン等）、不整脈用剤（塩酸プロプラノロール、塩酸アルブレノロール等）、抗アレルギー剤（フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等）、鎮暈剤（メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等）、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤（硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等）および上記薬物の薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

また、フリー体薬物としては、有機酸又は無機酸により溶解度パラメーターが $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分への溶解性が増大される塩基性薬物であれば特にその種に限定はなく、上記薬物のフリー体が挙げられる。

なお、これらの薬剤は単独で用いても2種類以上併用してもよく、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。

これらの薬剤の配合量は薬物の種類にもよるが、経皮吸収型製剤の全重量に対して0.1～50重量%程度である。また、本発明の経皮吸収型製剤が貼付剤である場合には、薬物は貼付製剤としての十分な透過量及び発赤等の皮膚への刺激性を考慮して、粘着層の組成全体の重量に基づいて、0.1～20重量%の量で配合されることが好ましい。

本発明の経皮吸収型製剤において使用される有機酸またはその塩としては、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カブロン酸、カプリル酸、乳酸、マレイン酸、ビルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸等）、芳香族カルボン酸（例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスルホン酸（例えば、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えば、N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（以下、「HEPES」と略記する）等）、コール酸誘導体（例えば、デヒドロコール酸等）またはその各水溶性無機塩類を挙げることができ、その中でも炭素数2～10のカルボン酸またはその金属塩が好ましく、特に酢酸ナトリウムまたは酢酸が好ましい。また、これらの有機酸またはその塩は無水物でも水和物でも良いが、経皮吸収型製剤が貼付剤であって疎水性の粘着層中に用いられる場合には無水物が好ましい。

これらの有機酸またはその塩は、経皮吸収型製剤としての十分な透過量及び皮膚への刺激性を考慮すると、経皮吸収型製剤（経皮吸収型製剤が貼付剤の場合には粘着層）の組成全体の重量に基づいて、0.01～20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.1～15重量%、特に好ましくは0.1～10重量%の量で配合されることができる。また、塩基性薬物塩と有機酸塩の配合比または塩基性薬物と有機酸の配合比は5/1～1/5（モル比）が好ましい。

本発明の液体成分としては、その脂溶性の指標である溶解度パラメーター δ の値が7～13 (cal / cm³)^{1/2}の範囲のもので、室温で液体状態のものであれば特に限定されない。溶解度パラメーターは、例えば、アワイリー-インターサイエンスパブリケーション (A WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION) 発行の「ポリ

マーハンドブック (POLYMER HANDBOOK) に記載された各種物質の溶解度パラメーターを参照するか、または R. F. フェドーズ (R.F.Fedors) に報告された計算によっても算出できる (「ポリマー エンジニアリング アンド サイエンス (Polymer Engineering and Science)」、vol.14, No.2, PP.147-154, 1974)。その中でも特に流動パラフィン (溶解度パラメーター $\delta=8.1$)、ミリスチン酸 イソプロピル ($\delta=8.5$)、クロタミトン ($\delta=9.9$)、トリアセチン ($\delta=10.2$)、オレイン酸 ($\delta=7.7$)、オレイルアルコール ($\delta=8.1$)、クエン酸トリエチル ($\delta=11.5$)、シリコンオイル ($\delta=7.4$)、プロピレングリコール ($\delta=12.6$)、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン (以下、一般名である「ピロチオデカン」と略記する。)($\delta=9.6$)、セバシン酸ジエチル ($\delta=9.3$) が望ましく、またこれらの成分を2種以上混合して使用しても良い。また塩基性薬物またはその塩を液体成分に溶解させる場合は、有機酸またはその塩と共に粉碎、攪拌または加熱等の工程がより有効に働く。

このような液体成分は合計で3.0～70重量%の量で配合されることができる。

本発明の経皮吸収型製剤の粘着層には吸収促進剤を含有させてもよく、使用され得る吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでも良く、例えば炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテル (以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい)、さらに、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン (Azone)、エイゾン (Azone) 誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類 (Span系) ポリソルベート系 (Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系 (HCO系)、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

具体的にはカプリル酸、カプリン酸、カブロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリル

アルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、バルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、l-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、ピロチオデカンが好ましく、特にラウリルアルコール、l-メントール、プロピレングリコール、ピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、経皮吸収型製剤としての十分な透過性及び発赤、浮腫等の皮膚への刺激性等を考慮して、経皮吸収型製剤（経皮吸収型製剤が貼付剤の場合には粘着層）の組成全体の重量に基づいて、0.01～20重量%であることが好ましく、さらに好ましくは、0.05～10重量%、特に好ましくは、0.1～5重量%の量で配合されることができる。

本発明の経皮吸収型製剤は、貼付製剤が好ましく、貼付製剤の場合には特に水を含むしない非水系経皮吸収型製剤であることが好ましい。

貼付製剤の場合の粘着層の可塑剤としては、石油系オイル（例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等）、スクワラン、スクワレン、植物系オイル（例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油）、シリコンオイル、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等）、液状ゴム（例えば、ポリブテン、液状イソブレンゴム）、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。特に流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコール、クロタミトン、セバシン酸ジエチルが好ましい。

これらの成分は2種以上混合して使用しても良く、このような可塑剤の粘着層の組成全体に基づく配合量は、十分な透過性及び貼付製剤としての十分な凝集力の維持を考慮して合計で、5～70重量%、好ましくは5～60重量%、さらに好ましくは5～50重量%とすることができる。

これらの貼付製剤の粘着層において使用される脂溶性の疎水性高分子としては、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体（以下、S I Sと略記する。）、イソプレングム、ポリイソブチレン（以下、P I Bと略記する。）、スチレンーブタジエネースチレンブロック共重合体（以下、S B Sと略記する。）、スチレンーブタジエングム（以下、S B Rと略記する。）アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体）を挙げることができる。とくにS I S、P I Bもしくは2種のブレンドおよびアクリル系ポリマーが好ましい。

このような疎水性高分子の粘着層の組成全体の重量に基づく配合量は、粘着剤層の形成及び十分な透過性を考慮して、S I S、P I B等では、5～60重量%、好ましくは10～50重量%、さらに好ましくは15～40重量%の量であることができる。同様にアクリル系ポリマーでは、10～98重量%、好ましくは20～98重量%、さらに好ましくは30～98重量%の量であることができる。

また、貼付製剤の粘着層において使用される粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスツールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂、マレイン酸レジン等が挙げられる。特に水添ロジンのグリセリンエステル、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましい。

このような粘着付与樹脂の粘着層の組成全体に基づく配合量は、貼付剤としての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、10～70重量%、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは20～50重量%であることができる。

さらに、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を

用いることができ、抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が望ましい。防腐剤としては、バラオキシ安息香酸エチル、バラオキシ安息香酸プロピル、バラオキシ安息香酸ブチル等が望ましい。紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が望ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤は、合計で、貼付製剤の粘着層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、とくに好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

このような組成を有する粘着層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤組成を熱融解させ、離型紙又は支持体に塗工後、離型紙又は支持体と張り合わせて本剤を得る。また、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙又は支持体上に伸展して溶剤を乾燥除去後、離型紙又は支持体と張り合わせ本剤を得る。

また、本発明の経皮吸収型製剤における貼付製剤は、粘着層が、有機酸またはその塩と薬物を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。

これらの貼付製剤は、上記粘着層の他、それを支持する支持体層及び粘着層上に設けられる離型紙層からなることができる。

支持体層は、伸縮性または非伸縮性の支持体を用いることができる。例えば布、

不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート等、又はそれらの複合素材から選択される。

また、本発明の経皮吸収型製剤は、塩基性薬物またはその塩、有機酸またはその塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよいが、基剤成分へ塩基性薬物またはその塩を溶解させるために、有機酸またはその塩とともに、粉碎、攪拌または加熱工程を行うと、よりその効果が有効に得られる。

本発明の経皮吸収型製剤は、薬物の皮膚透過性、皮膚刺激性、含量安定性又は基剤の物理的安定性に優れたものである。

実施例

以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例において、「%」は、全て重量%を意味するものとする。

溶解度の測定

液体成分（流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、トリアセチン、オレイン酸、オレイルアルコール、クエン酸トリエチル、シリコンオイル、プロピレングリコール、ピロチオデカン、エチレングリコール、水）への塩基性薬物塩の溶解度を測定した。

実施例 1

液体成分である流動パラフィン（実施例 1-A）、ミリスチン酸イソプロピル（実施例 1-B）、クロタミトン（実施例 1-C）、トリアセチン（実施例 1-D）、オレイン酸（実施例 1-E）、オレイルアルコール（実施例 1-F）、クエン酸トリエチル（実施例 1-G）、シリコンオイル（実施例 1-H）をそれぞれ

れ 10 g、酢酸ナトリウム 0.1 g および過剰量の塩酸オキシブチニンを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中の塩酸オキシブチニン濃度を測定した。結果を第 1 図に示す。

比較例 1

液体成分である流動パラフィン（比較例 1-A）、ミリスチン酸イソプロピル（比較例 1-B）、クロタミトン（比較例 1-C）、トリアセチン（比較例 1-D）、オレイン酸（比較例 1-E）、オレイルアルコール（比較例 1-F）、クエン酸トリエチル（比較例 1-G）、シリコンオイル（比較例 1-H）をそれぞれ 10 g に対し過剰量の塩酸オキシブチニンを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中の塩酸オキシブチニン濃度を測定した。結果を第 1 図に示す。

実施例 2

液体成分である流動パラフィン（実施例 2-A）、ミリスチン酸イソプロピル（実施例 2-B）、クロタミトン（実施例 2-C）、トリアセチン（実施例 2-D）、オレイン酸（実施例 2-E）、オレイルアルコール（実施例 2-F）、クエン酸トリエチル（実施例 2-G）、シリコンオイル（実施例 2-H）をそれぞれ 10 g、酢酸ナトリウム 0.1 g および過剰量のクエン酸フェンタニルを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中のクエン酸フェンタニル濃度を測定した。結果を第 2 図に示す。

比較例 2

液体成分である流動パラフィン（比較例 2-A）、ミリスチン酸イソプロピル（比較例 2-B）、クロタミトン（比較例 2-C）、トリアセチン（比較例 2-D）、オレイン酸（比較例 2-E）、オレイルアルコール（比較例 2-F）、クエン酸トリエチル（比較例 2-G）、シリコンオイル（比較例 2-H）をそれぞ

れ 10 g に対し過剰量のクエン酸フェンタニルを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中のクエン酸フェンタニル濃度を測定した。結果を第 2 図に示す。

実施例 3

液体成分である流動パラフィン（実施例 3-A）、ミリスチン酸イソプロピル（実施例 3-B）、クロタミトン（実施例 3-C）、トリアセチン（実施例 3-D）、オレイン酸（実施例 3-E）、オレイルアルコール（実施例 3-F）、クエン酸トリエチル（実施例 3-G）、シリコンオイル（実施例 3-H）をそれぞれ 10 g、酢酸ナトリウム 0.1 g および過剰量のフマル酸ケトチフェンを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中のフマル酸ケトチフェン濃度を測定した。結果を第 3 図に示す。

比較例 3

液体成分である流動パラフィン（比較例 3-A）、ミリスチン酸イソプロピル（比較例 3-B）、クロタミトン（比較例 3-C）、トリアセチン（比較例 3-D）、オレイン酸（比較例 3-E）、オレイルアルコール（比較例 3-F）、クエン酸トリエチル（比較例 3-G）、シリコンオイル（比較例 3-H）をそれぞれ 10 g に対し過剰量のフマル酸ケトチフェンを乳鉢に取り 30 分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて 12 時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中のフマル酸ケトチフェン濃度を測定した。結果を第 3 図に示す。

実施例 4

液体成分である流動パラフィン（実施例 4-A）、ミリスチン酸イソプロピル（実施例 4-B）、クロタミトン（実施例 4-C）、トリアセチン（実施例 4-D）、オレイン酸（実施例 4-E）、オレイルアルコール（実施例 4-F）、クエン酸トリエチル（実施例 4-G）、シリコンオイル（実施例 4-H）をそれぞれ 10 g、酢酸ナトリウム 0.1 g および過剰量の塩酸チザニジンを乳鉢に取り

30分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて12時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中の塩酸チザニジン濃度を測定した。結果を第4図に示す。

比較例 4

液体成分である流動パラフィン（比較例4-A）、ミリスチン酸イソプロピル（比較例4-B）、クロタミトン（比較例4-C）、トリアセチン（比較例4-D）、オレイン酸（比較例4-E）、オレイルアルコール（比較例4-F）、クエン酸トリエチル（比較例4-G）、シリコンオイル（比較例4-H）をそれぞれ10gに対し過剰量の塩酸チザニジンを乳鉢に取り30分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて12時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中の塩酸チザニジンを測定した。結果を第4図に示す。

実施例 5

液体成分である流動パラフィン（実施例5-A）、ピロチオデカン（実施例5-B）、プロピレングリコール（実施例5-C）をそれぞれ10g、酢酸ナトリウム0.1gおよび過剰量の塩酸ニカルジピンを乳鉢に取り30分間よく混合した後、バイアル瓶に移して室温にて12時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾液中の塩酸ニカルジピン濃度を測定した。結果を第5図に示す。

比較例 5

液体成分である流動パラフィン（比較例5-A）、ピロチオデカン（比較例5-B）、プロピレングリコール（比較例5-C）、エチレングリコール（比較例5-E）、水（比較例5-G）をそれぞれ10gに対し過剰量の塩酸ニカルジピンを乳鉢に取り30分間よく混合する。また溶解度パラメーターの値が $13(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ 以上のエチレングリコール（ $\delta=14.5$ ）（比較例5-D）、水（ $\delta=23.4$ ）（比較例5-F）をそれぞれ10g、酢酸ナトリウム0.1gおよび過剰量の塩酸ニカルジピンを乳鉢に取り30分間よく混合する。それらをバイアル瓶に移して室温にて12時間攪拌する。これをフィルターで濾過し、濾

液中の塩酸ニカルジピン濃度を測定した。結果を第5図に示す。

第1図～第4図の結果から明らかなように、本発明の有機酸塩を添加することにより、塩基性薬物塩の液体成分への溶解度はいずれも増大した。

また、第5図の結果から明らかなように、本発明の有機酸塩を添加することにより、塩基性薬物塩の液体成分への溶解度が増大したのは、溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分であり、溶解度パラメーターの値が $13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ 以上の液体成分ではその効果が認められなかった。

ヘアレスマウス皮膚透過試験

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、 37°C の温水を外周部に循環させたフロースルーセル (5 cm^2) に装着した。角質層側に実施例6-A～6-D並びに比較例6、実施例7-A、7-B並びに比較例7-A、7-B、実施例8-A、8-B並びに比較例8-A、8-Bにおいて得られた製剤を貼付し、レセプター層に生理食塩水を用い、 $5 \text{ ml} / \text{時間} (\text{hr})$ の速さで2時間毎に18時間または1時間毎に9時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレシーバー溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って皮膚透過速度を決定した。結果を第6図～第8図に示す。

皮膚透過速度 ($\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$) =

{サンプル濃度 ($\mu\text{g} / \text{ml}$) \times 流量 (ml) } / 製剤の適用面積 (cm^2)

実施例6-A

S I S	26.0%
水添ロジンエステル	35.0%
流動パラフィン	31.6%
クロタミトン	5.0%
酢酸ナトリウム	0.4%

塩酸チザニジン	1 . 5 %
B H T	0 . 5 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、塩酸チザニジン、酢酸ナトリウム、クロタミトン、ヒロチオデカンおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解したポリマー成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

実施例 6 - B

有機酸塩としてプロピオン酸ナトリウムを用い、他の成分および試作工程は実施例 6 - A と同じとした。

実施例 6 - C

有機酸塩としてカプリル酸ナトリウムを用い、他の成分および試作工程は実施例 6 - A と同じとした。

実施例 6 - D

有機酸塩として安息香酸ナトリウムを用い、他の成分および試作工程は実施例 6 - A と同じとした。

比較例 6

有機酸塩を用いず、流動パラフィンを 3 2 . 0 % として他の成分および試作工程は実施例 6 - A と同じとした。

実施例 7 - A

S I S	2 6 . 0 %
水添ロジンエステル	3 5 . 0 %

流動パラフィン	29.5%
ピロチオデカン	3.0%
酢酸ナトリウム	2.0%
クエン酸フェンタニル	4.0%
<u>B H T</u>	<u>0.5%</u>
全量	100.0%

予め、クエン酸フェンタニル、酢酸ナトリウム、ピロチオデカンおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解したポリマー成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例 7 - A

有機酸塩を用いず、流動パラフィンを 31.5% として他の成分および試作工程は実施例 7 - A と同じとした。

実施例 7 - B

S I S	26.0%
水添ロジンエステル	35.0%
流動パラフィン	31.5%
ピロチオデカン	3.0%
酢酸	1.4%
フェンタニル	2.6%
<u>B H T</u>	<u>0.5%</u>
全量	100.0%

予め、フェンタニル、酢酸、ピロチオデカンおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解したポリマー成分と混合する。離型紙上に塗

工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例 7 - B

有機酸を用いず、流動パラフィンを 32.9% として他の成分および試作工程は実施例 7 - B と同じとした。

実施例 8 - A

S I S	26.0%
水添ロジンエステル	35.0%
流動パラフィン	25.0%
クロタミトン	5.0%
酢酸ナトリウム	3.0%
塩酸オキシブチニン	5.5%
B H T	0.5%
全量	100.0%

予め、塩酸オキシブチニン、酢酸ナトリウム、クロタミトンおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解したポリマー成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例 8 - A

有機酸塩を用いず、流動パラフィンを 32.0% として他の成分および試作工程は実施例 7 と同じとした。

実施例 8 - B

S I S	2 6 . 0 %
水添ロジンエステル	3 8 . 0 %
流動パラフィン	2 3 . 0 %
プロピレングリコール	3 . 0 %
ピロチオデカン	3 . 0 %
酢酸	2 . 0 %
オキシブチニン	5 . 0 %
全量	1 0 0 . 0 %

予め、オキシブチニン、酢酸、プロピレングリコール、ピロチオデカンおよび流動パラフィンを乳鉢に取りよく混合した後、トルエンに溶解したポリマー成分と混合する。離型紙上に塗工後溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス貼付製剤を得た。

比較例 8 - B

有機酸を用いず、流動パラフィンを 2 5 . 0 % として他の成分および試作工程は実施例 8 - B と同じとした。

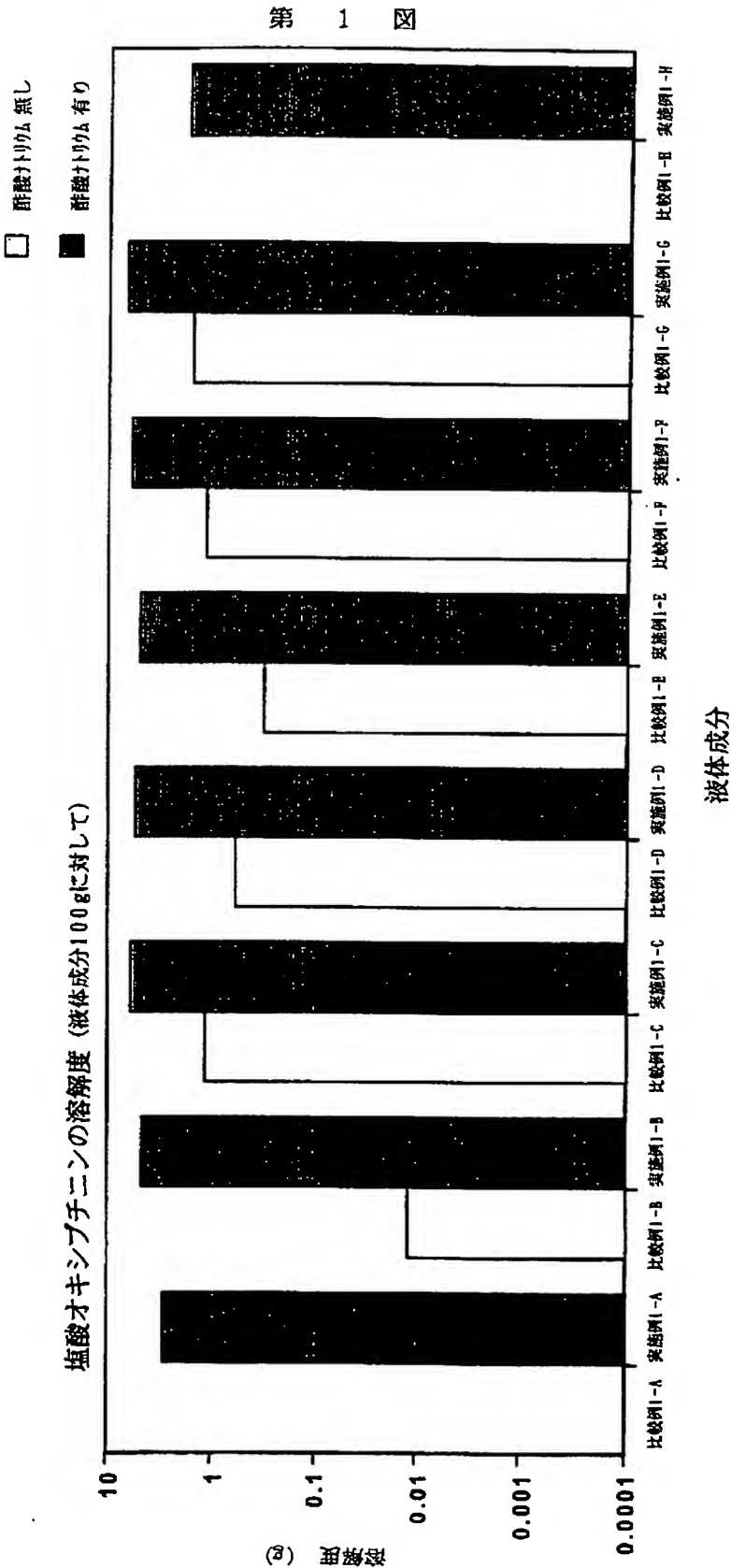
第 6 図～第 8 図の結果から明らかなように、本発明の有機酸またはその塩を添加することにより、塩基性薬物またはその塩の皮膚透過性はいずれも増大した。

産業上の利用可能性

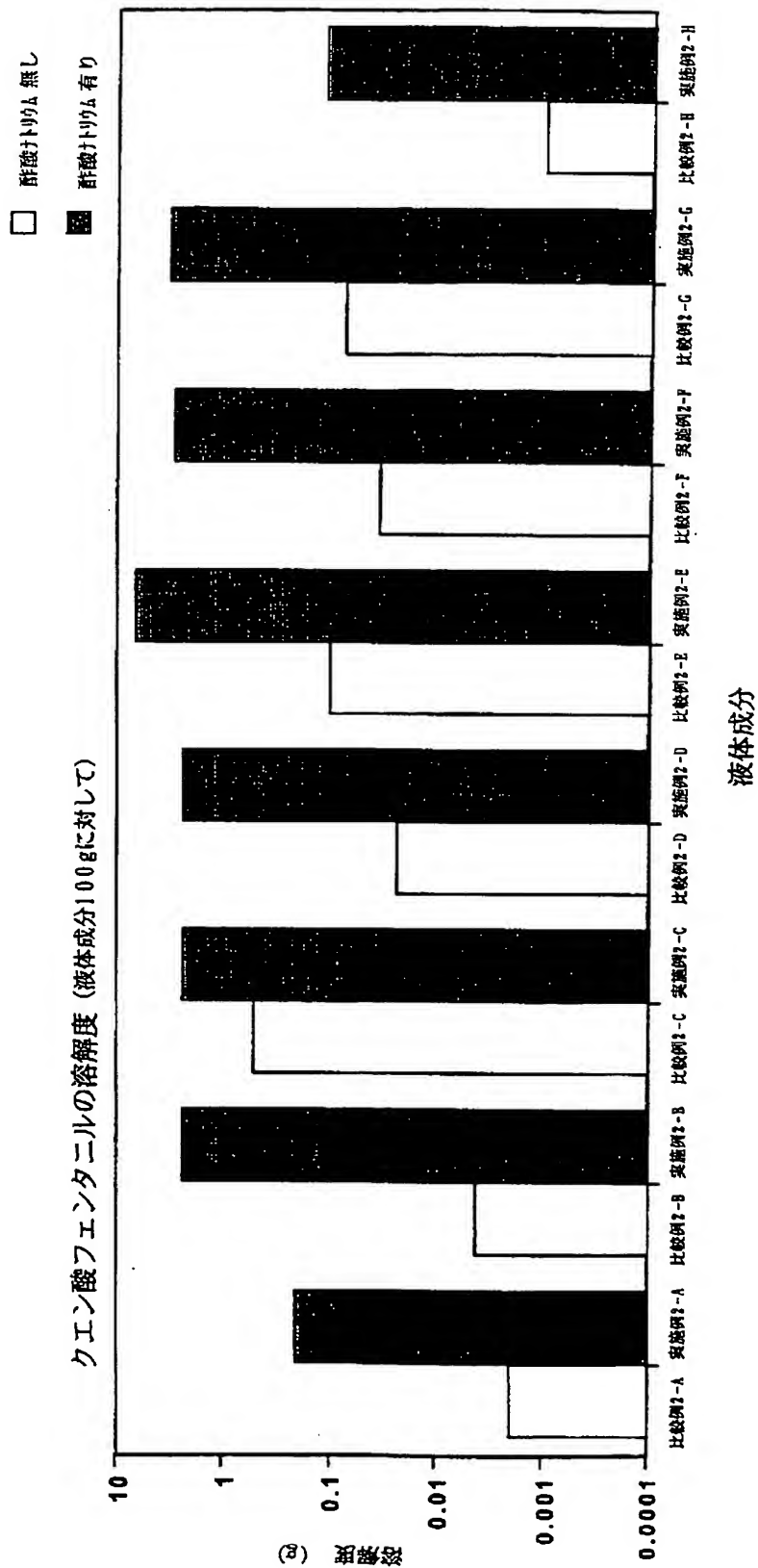
本発明の経皮吸収型製剤によれば、薬物が、皮膚を介して循環血中に効率よく吸収されることができる。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。さらに、皮膚に対する刺激性が著しく低く、経皮適用を目的とする外用製剤として特に有効である。

請 求 の 範 囲

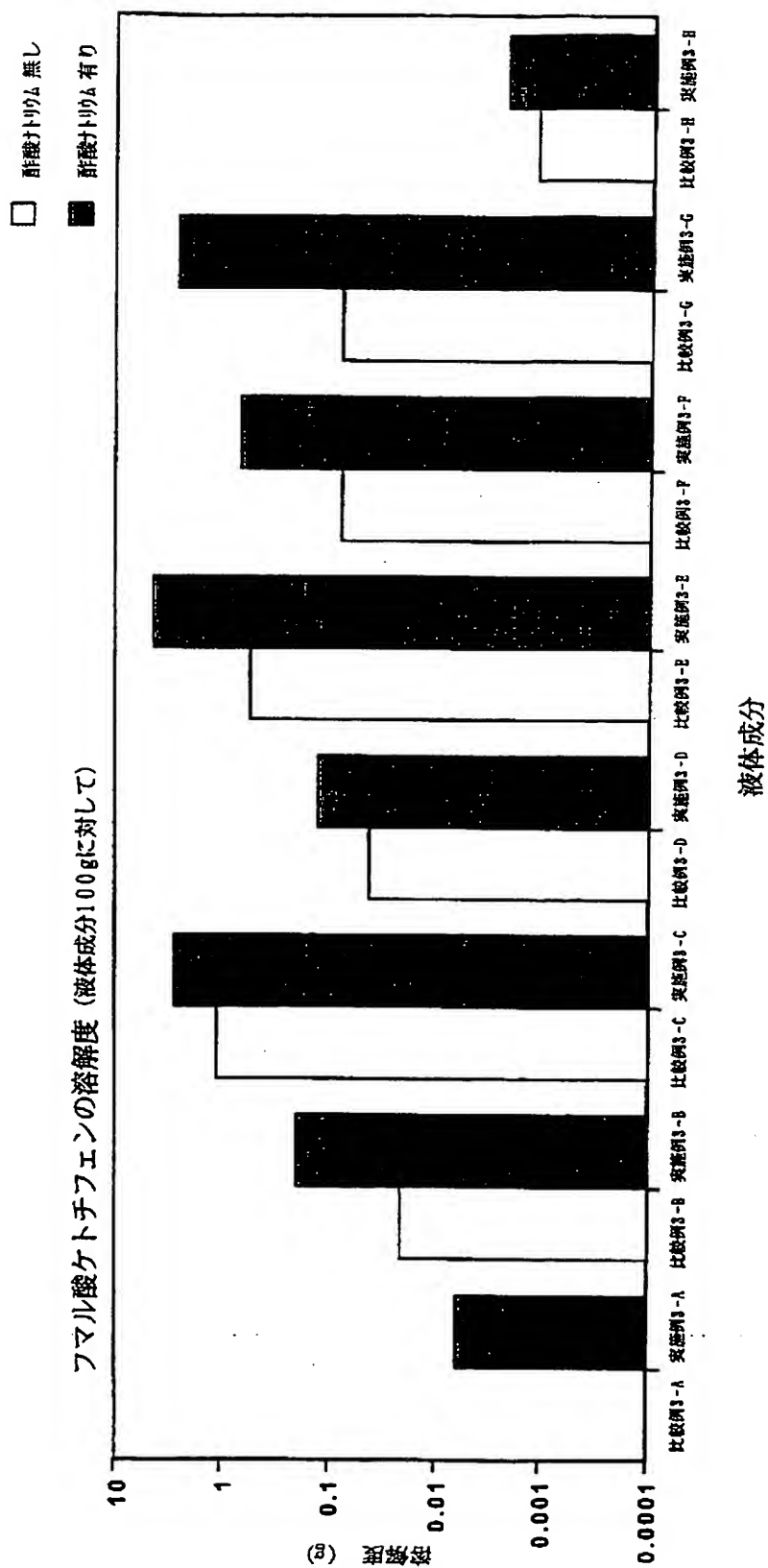
1. 塩基性薬物またはその塩、有機酸またはその塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有してなる経皮吸収型製剤。
2. 塩基性薬物塩、有機酸塩および溶解度パラメーターの値が $7 \sim 13 (\text{cal} / \text{cm}^3)^{1/2}$ の範囲である液体成分を含有してなる請求の範囲第1項に記載の経皮吸収型製剤。
3. 有機酸またはその塩が、炭素数2～10のカルボン酸またはその金属塩の1種または2種以上からなる請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮吸収型製剤。
4. 有機酸塩が酢酸ナトリウムである、または有機酸が酢酸である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。
5. 液体成分が、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、トリアセチン、オレイン酸、オレイルアルコール、クエン酸トリエチル、シリコンオイル、プロピレングリコール、ピロチオデカン、又はセバシン酸ジエチルの1種または2種以上からなる請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮吸収型製剤。
6. 経皮吸収型製剤が貼付剤である請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の経皮吸収型製剤。
7. 貼付剤が実質的に水を含有しない非水系の貼付剤である請求の範囲第6項に記載の経皮吸収型製剤。



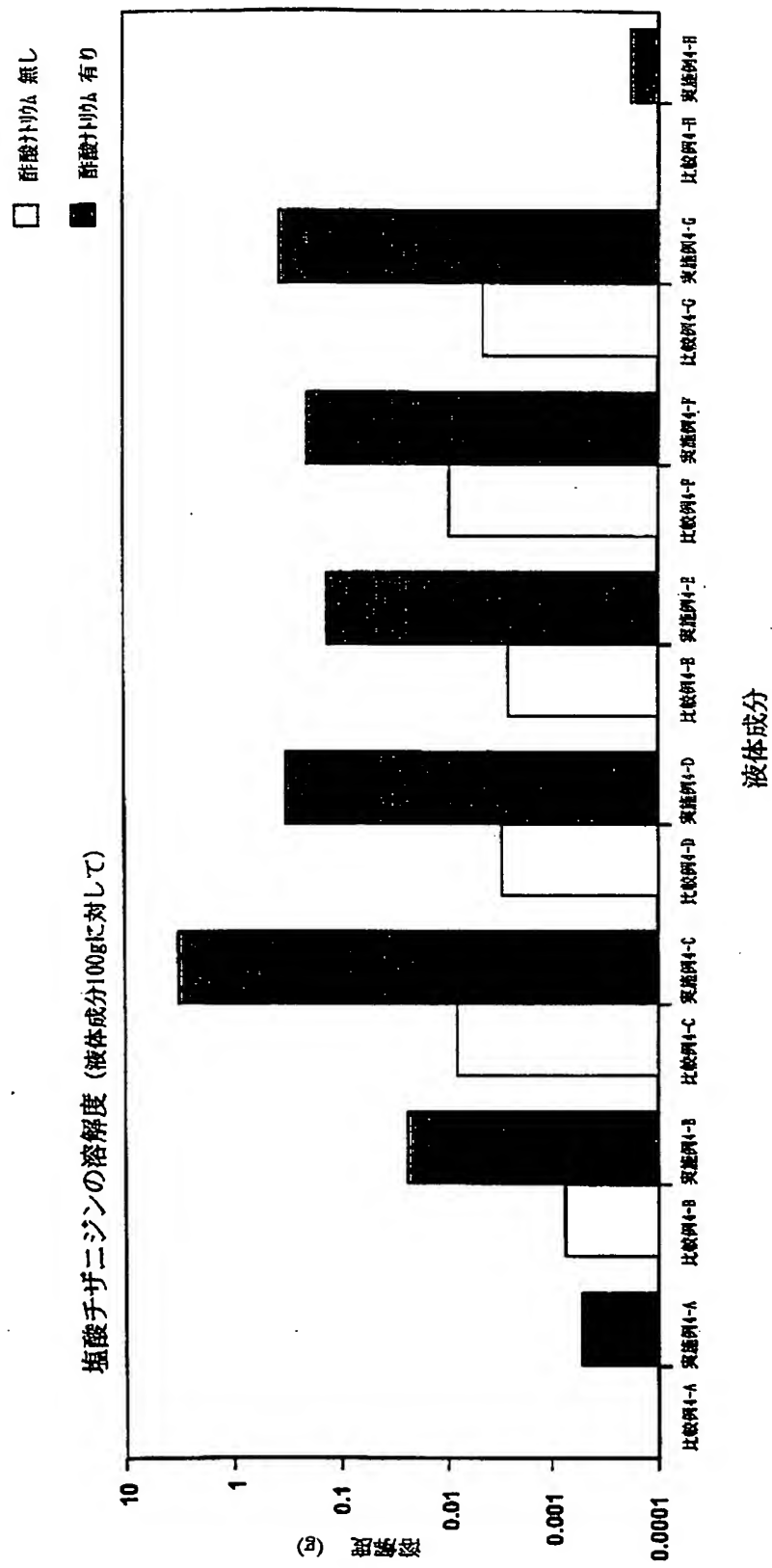
第 2 図



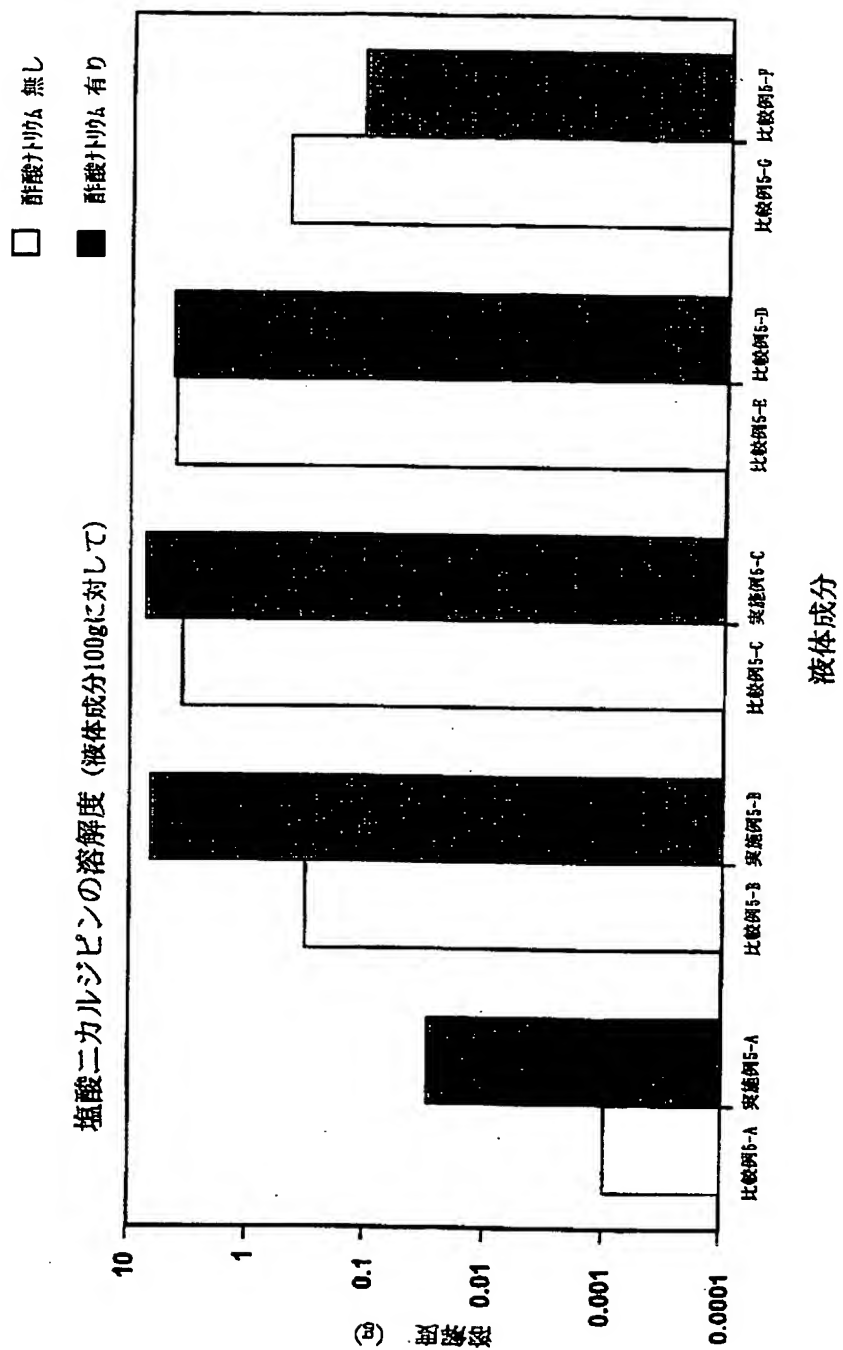
第 3 図



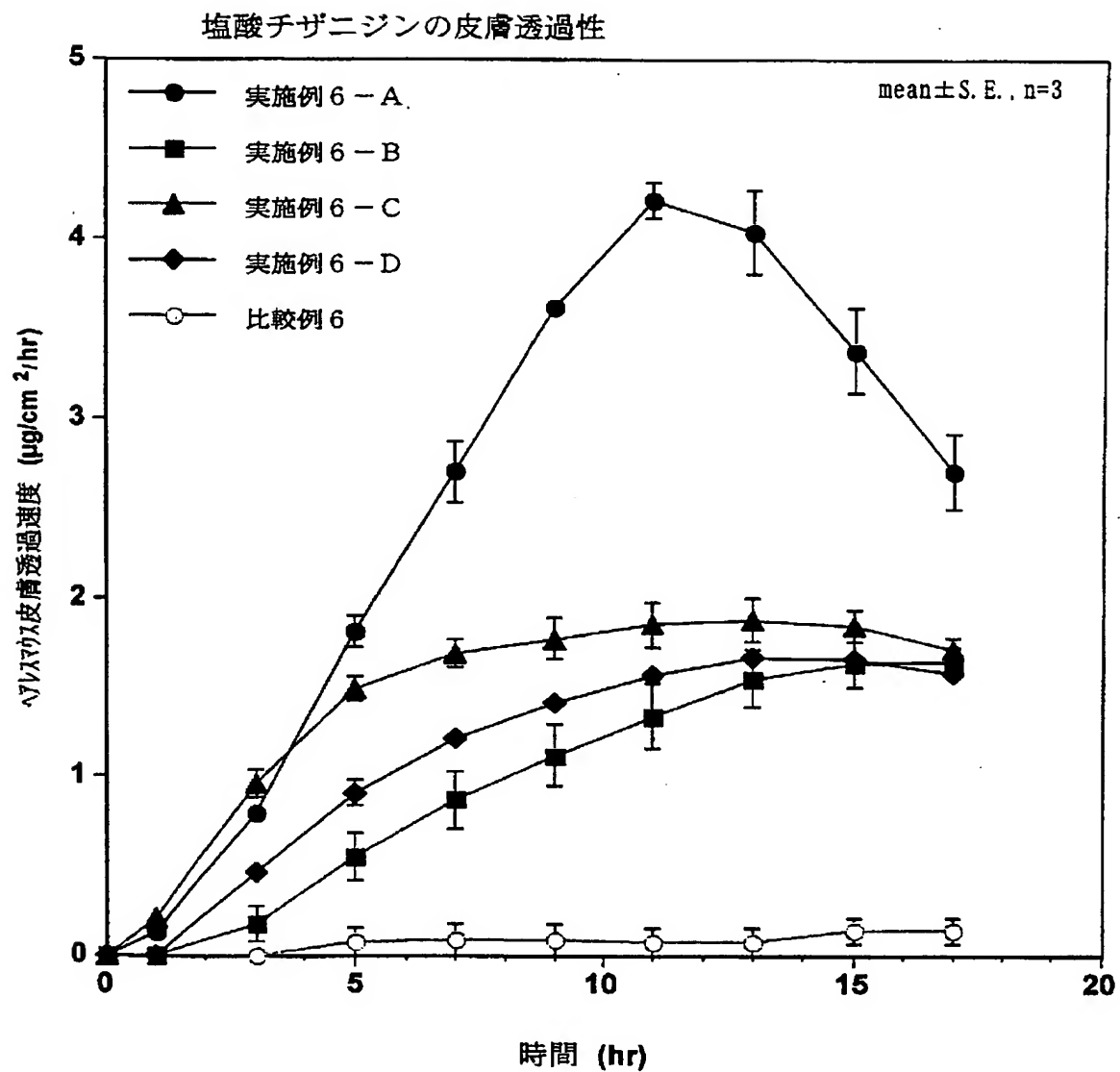
第 4 図



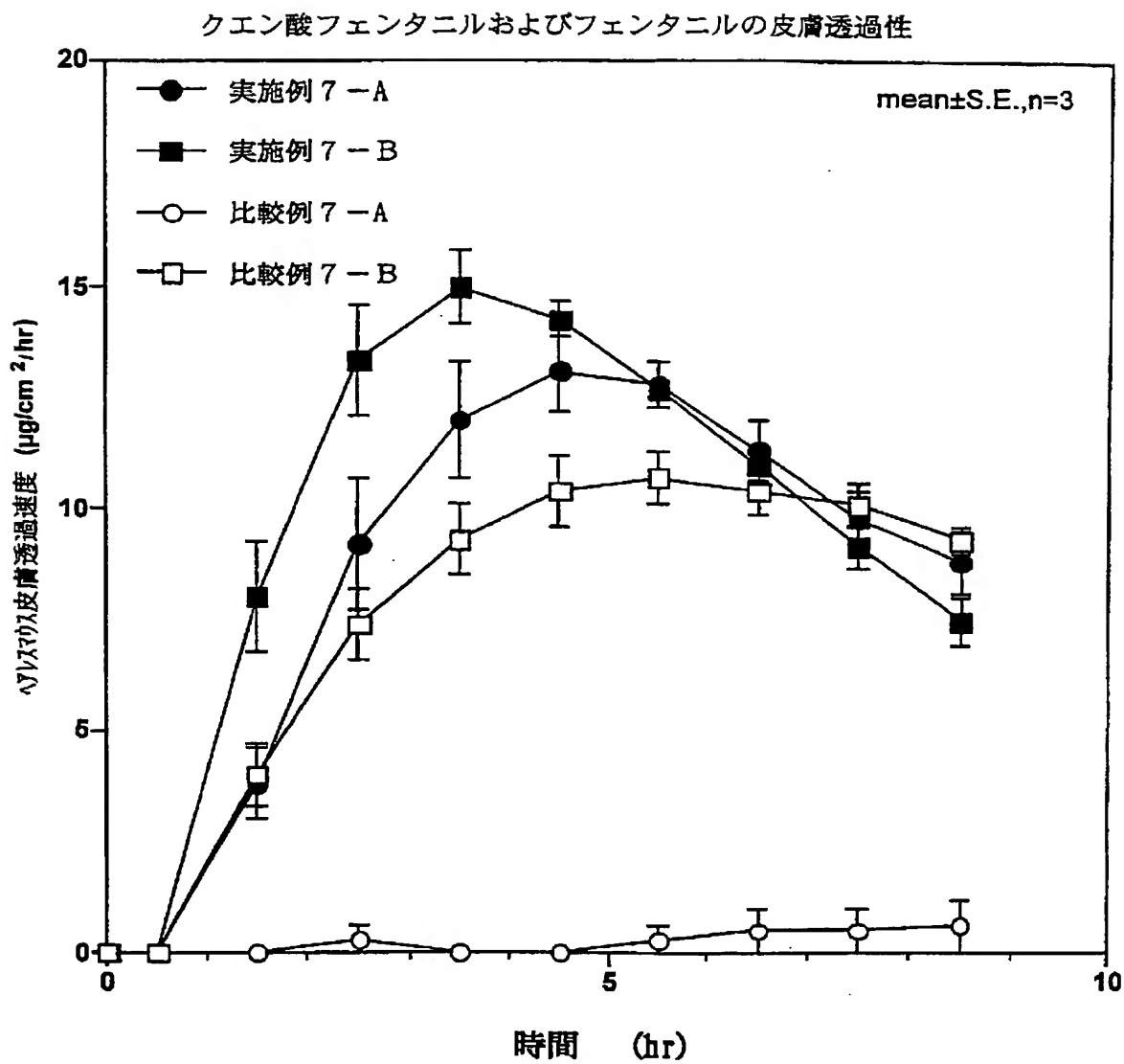
第 5 図



第 6 図



第 7 図



第 8 図

